Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz

Ueber die Einwirkung von Kreislaufmitteln auf den Blutdruck Diphtherie-Toxin-geschädigter Kaninchen, gemessen an dem Verhalten des Blutdruckes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät zu Hamburg

vorgelegt von

Hans Jessen aus Hamburg

Hamburg 1939

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz

Ueber die Einwirkung von Kreislaufmitteln auf den Blutdruck Diphtherie-Toxin-geschädigter Kaninchen, gemessen an dem Verhalten des Blutdruckes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät zu Hamburg

vorgelegt von

Hans Jessen aus Hamburg

Hamburg 1939

Referent: Prof. Dr. Degkwitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bamberger
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Degkwitz

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Hansischen Universität

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

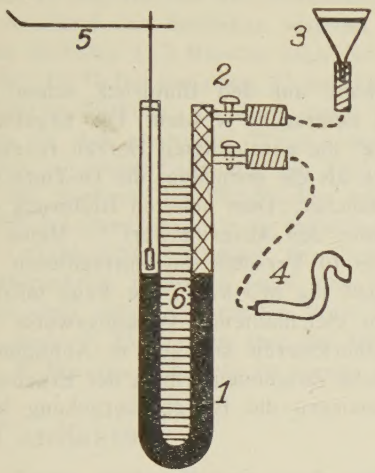
In Fortsetzung der Arbeiten von Arnegger und Schlieker beschäftigt sich auch diese Arbeit mit den Kreislaufschäden Diphtherie-Toxin-geschädigter Kaninchen und ihrer therapeutischen Beeinflussung durch Medikamente. Die Tatsache, daß bei der Diphtherie die Schädigung des Kreislaufes mehr als bei vielen anderen Infektionskrankheiten im Vordergrund steht, ist nur allzu bekannt. Ist doch eine häufige Todesursache bei der Diphtherie der Kreislauftod. Dieser Kreislauftod ist nicht immer ein primärer Herztod, denn die Schädigung des Kreislaufes kann einmal peripher bedingt sein und zum Exitus führen, wie bei der Di gravissima, andererseits kann der Tod auch durch Myodegeneratio cordis, also direkte Herzschädigung eintreten, wie es beim sog. Di-Spättod der Fall ist. Dies weist schon darauf hin, daß die Analyse der Kreislaufschwäche bei der Di kompliziert ist, indem sie sowohl durch ein Versagen des Gefäßsystems wie auch durch Versagen des Herzens hervorgerufen wird, eine Tatsache, die gerade hinsichtlich der Therapie von großer Bedeutung ist. Klinisch wird sich die Kreislaufschwäche in jedem Falle, sei sie peripher oder rein cardial bedingt, in einem Absinken des Blutdruckes und kleinem, weichem und frequentem Puls äußern.

Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Kreislaufschädigung haben schon vor langer Zeit Romberg und Paessler an Kaninchen unternommen. Auch für sie galt das Verhalten des Blutdruckes als Indikator für die Intaktheit des Kreislaufes. Um nun festzustellen, ob die Schädigung rein peripher oder cardial bedingt sei, prüften sie das Verhalten des Blutdruckes bei Bauchmassage: durch Massieren des Bauches wurde das Blut aus den Splanchnicusgefäßen ausgetrieben und so dem Herzen vermehrt angeboten. War das Herz kräftig genug, konnte es das Mehrangebot überwinden, die Folge mußte ein Anstieg des Blutdruckes sein. War das Herz so geschwächt, daß es die vermehrte Blutmenge nicht verarbeiten konnte, so würde der Blutdruck nicht ansteigen, eher absinken. Die Ergebnisse waren folgende: 4 Stunden nach der Impfung des Kaninchens mit Di-Toxin bewirkte Bauchmassage ein Ansteigen des Blutdruckes von 73 auf 150 mm Hg. Die anschließende Obduktion des Tieres ergab nichts Besonderes. Ebenso 24 Stunden nach der Impfung hohe Steigerung des Blutdruckes durch Bauchmassage. Die Sektion ergab: Herz etwas blaß, Milz wenig vergrößert, Leber und Nieren etwas getrübt, wenig verfettet. Auch 50 Stunden nach der Impfung war der Blutdruckanstieg noch beträchtlich; dagegen war der Anstieg viel geringer nach asphyktischer Reizung und noch geringer bei sensibler Reizung. Hier auch ein deutlicher Sektionsbefund. Hieraus schlossen Romberg

und Paessler, daß die Kreislaufschwäche anfangs vorwiegend durch Gefäßlähmung bedingt sei, während die eigentliche Herzschädigung im Anfang noch gering sei. Die Vasomotorenlähmung hielten sie für zentral bedingt: durch das auf dem Nervenwege fortschreitende Gift kommt es zu einer Schwächung und Herabsetzung des medullären Vasomotorenzentrums. Demgegenüber kann man nun allerdings einwenden, daß die Tatsache, daß bei der menschlichen Spontan-Di wie auch bei experimenteller Vergiftung stets schwere Veränderungen an den Nebennieren, also an der Adrenalinbildungsstelle, auftreten, für den peripheren Charakter der Lähmung angeführt werden kann.

In dieser Arbeit sollen nun einige Kreislaufmittel auf ihre Wirksamkeit bei experimenteller Di im Tierversuch geprüft werden. Wie bei meinen Vorgängern wurde als Versuchstier das Kaninchen gewählt. Die Versuche wurden an normalen und an Di-Toxin-geschädigten Kaninchen vorgenommen, die Wirksamkeit der Medikamente konnte also vergleichenderweise festgestellt werden. Zur Beurteilung des Kreislaufes wurde der Blutdruck mit der blutigen Methode gemessen. Eine genaue Beschreibung der Versuchsanordnung wird unten gegeben. Während des Versuches wurden die betreffenden Medikamente durch die freipräparierte vena jugularis direkt in den Kreislauf gegeben, ihre Wirkung auf den Kreislauf durch ein Schleifenkymographion laufend registriert. Natürlich war ich bemüht, sämtliche Versuche unter den gleichen äußeren Bedingungen zu machen, um die Fehlerquelle möglichst klein zu halten. Als Narkoticum wurde Urethan genommen; die optimale Dosis war nach Vorversuchen von Arnegger 5 ccm einer 20%-Lösung pro kg Körpergewicht, bei den Di-Tieren genügten schon 4 ccm pro kg. Nach 1 bis 2 Stunden waren die Tiere in Vollnarkose, die Cornealreflexe waren erloschen. Die Narkose reichte stets für einen längere Zeit dauernden Versuch. Die Gewichte der Kaninchen bewegten sich im Mittel zwischen $2^1/_2$ und $3^1/_2$ kg. Die Diphtherie wurde auf folgende Weise erzielt: jedes Tier bekam 72 Stunden vor dem Versuch 0,07 mg Di-Toxin (Boehringer) auf 250 g Körpergewicht subcutan injiziert. Es zeigte sich dann stets, daß die Tiere am 3. Tage hinreichend vergiftet waren: das Allgemeinbefinden der Tiere war stets stark gestört und sehr schlecht, sie saßen schon nach 48 Stunden in eine Ecke gekauert und fraßen nicht mehr. Die Gewichtsabnahme betrug im Durchschnitt zwischen 250 und 500 g in der Zeit der Impfung bis zum Versuch. Die Atmung war angestrengt, es bestand Nasenflügelatmen. Die Temperaturen, die stets vor der Impfung wie auch vor dem Versuch gemessen wurden, ergaben bei rectaler Messung allgemein Untertemperaturen von 1—3 Grad bei den Di-Tieren, z. B. von 38,4 auf 35,6 oder von 38,9 auf 37,2 usw. Auch waren die Di-kranken Tiere leichter zu narkotisieren, es genügten meist 4 ccm einer 20%-Lösung pro kg Körpergewicht, die Narkose trat früher ein als bei den Normaltieren. Auch kann als Beweis für die Wirksamkeit des Toxins angeführt werden, daß eine ganze Reihe Di-Versuche daran scheiterten, daß einige Tiere bereits in der Narkose oder im Versuch selber ad exitum kamen. In keinem Falle überlebten die Di-Tiere den Versuch länger als 3 Tage, während sich fast alle Normaltiere noch Wochen nach dem Versuch bester Gesundheit erfreuten. Schließlich sei noch erwähnt, daß der Blutdruck der Di-Tiere im Mittel um 30 mm Hg niedriger war als der der Normaltiere. Ich glaube, daß diese Kriterien ausreichen, um die genügende Vergiftung der Di-Kaninchen zu beweisen.

Nun einiges zur Versuchsanordnung, die mit Hilfe der folgenden Abbildung verständlich gemacht werden soll.



Quecksilbermanometer

1. Zweischenklige Glasröhre, Hg-Säule
2. Oberer und unterer Glashahn
3. Glastrichter
4. Carotis-Kanüle
5. Schwimmer mit Schreiber
6. Millimeter-Skala

Das narkotisierte Tier wird in Rückenlage auf das Operationsbrett geschnallt, durch medianen Halsschnitt erst die vena jugularis dextra freipräpariert und eine Ainit-Metallkanüle mit Hahn in sie eingebunden. Durch die Metallkanüle werden die betreffenden Medikamente direkt in die Vene injiziert, auf diese Weise eine sichere und schnelle Einwirkung auf Herz und Gefäßsystem gewährleistet. Auf der anderen Halsseite wird die arteria carotis communis freigelegt, kopfwärts abgebunden und eine Glaskanüle in sie hineingebunden, die an der Spitze olivenförmig ausgezogen ist, um ein Herausgleiten zu verhindern. Diese Carotiskanüle ist nun durch einen Schlauch mit der eigentlichen Apparatur verbunden, und zwar mit dem U-förmigen Quecksilbermanometer. Der eine Schenkel dieses Manometers hat 2 Hähne: der obere steht mit einem trichterförmigen Zusatzgefäß in Verbindung, der untere mit dem Schlauch, der mit der arteria carotis verbunden ist. Das Zusatzgefäß hat den Zweck, den Raum über der Hg-Säule sowie das Schlauchsystem mit einer gesättigten Ammoniumsulfat-Lösung dauernd zu umspülen und so eine Blutgerinnung zu verhindern. Am anderen Manometerschenkel ruht auf der Hg-Säule ein Schwimmer, der, wie die Abbildung zeigt, jede Bewegung der Hg-Säule durch einen Schreibhebel auf dem berußten Papier eines Schleifenkymographions registriert. — Schließe ich nun den oberen Hahn des Manometers, öffne den unteren Hahn, so pflanzt sich der Blutdruck der arteria carotis vermittels des Flüssigkeitssystems direkt über den Schlauch auf die Hg-Säule und den Schreibhebel fort. Da es sich um ein zweischenkliges Manometer handelt, entspricht also ein Ausschlag von 1 mm am Kymographion einer Blutdruckänderung von 2 mm Hg. Außer der graphischen Darstellung des Blutdruckes werden nur noch die Aufzeichnungen des Sekundenschreibers vermerkt und auf diese Weise die zeitlichen Zusammenhänge festgehalten.

Folgende Kreislaufmittel wurden in meinen Versuchen auf ihre Wirksamkeit geprüft:

1. Suprarenin, 2. Cardiaktin, 3. Coffein, 4. Lacarnol.

I. Suprarenin

Dieses Präparat ist in seiner Wirkung auf den Blutdruck schon von Arnegger und Schlieker eingehend untersucht worden. Die Ergebnisse beider waren übereinstimmend und folgende: die geschädigten Herzen reagieren auf Suprarenin mit einem höheren Blutdruck als die normalen; die Di-Tiere sind also gegen den Reiz des Suprarenin empfindlicher. Dem höheren Blutdruck entspricht aber auch eine größere Senkung unter den Ausgangswert. — Meine Ergebnisse mit Suprarenin stützen sich auf je 10 Versuche an Normaltieren und Diphtherietieren. In jedem Falle wurden 0,01 mg pro kg in die Vene injiziert. Die Ergebnisse waren bei allen Versuchen gleichlautend. Wirkungsweise und Unterschiede zwischen Normal- und Diphtherietieren kommen in Abbildung ! anschaulich zur Darstellung. Eine tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse ergab folgendes (wobei die Werte in Klammern die Blutdruckerhöhung bzw. Senkung in mm Hg angeben):

Normaltiere.

	Anfangs-RR in mm Hg	Suprarenin 0,01 mg/kg	2-3 Min. nach der Injektion	8-10 Min. nach der Injektion
1. Versuch:	82 mm Hg	132 (+ 50)	48 (— 34)	64 (— 16)
2. Versuch:	110 mm Hg	146 (+ 36)	50 (— 60)	94 (— 16)
3. Versuch:	93 mm Hg	149 (+ 56)	47 (— 46)	75 (— 18)
4. Versuch:	90 mm Hg	140 (+ 50)	52 (— 38)	62 (— 28)
5. Versuch:	105 mm Hg	145 (+ 40)	91 (— 14)	105 (0)
6. Versuch:	86 mm Hg	138 (+ 52)	58 (— 28)	74 (— 12)
7. Versuch:	80 mm Hg	130 (+ 50)	76 (— 4)	80 (0)
8. Versuch:	98 mm Hg	134 (+ 36)	62 (— 36)	76 (— 22)
9. Versuch:	94 mm Hg	138 (+ 44)	42 (— 52)	64 (— 30)
10. Versuch:	90 mm Hg	154 (+ 64)	80 (— 10)	88 (— 2)
Durchschnitt:	93 mm Hg	140 (+ 48)	61 (— 32)	78 (— 14,6)

Diphtherietiere.

	Anfangs-RR in mm Hg	Suprarenin 0,01 mg/kg	2-3 Min. nach der Injektion		8-10 Min. nach der Injektion	
1. Versuch:	67 mm Hg	157 (+ 90)	23	(— 44)	ad exitum	
2. Versuch:	46 mm Hg	122 (+ 76)	26	(— 20)	32	(— 14)
3. Versuch:	70 mm Hg	130 (+ 60)	28	(— 42)	42	(— 28)
4. Versuch:	90 mm Hg	160 (+ 70)	26	(— 64)	80	(— 10)
5. Versuch:	62 mm Hg	134 (+ 72)	42	(— 20)	46	(— 16)
6. Versuch:	56 mm Hg	122 (+ 66)	46	(— 10)	56	(+ 0)
7. Versuch:	70 mm Hg	160 (+ 90)	30	(— 40)	34	(— 36)
8. Versuch:	85 mm Hg	121 (+ 36)	63	(— 22)	82	(— 3)
9. Versuch:	65 mm Hg	139 (+ 74)	33	(— 32)	29	(— 36)
10. Versuch:	70 mm Hg	148 (+ 78)	48	(— 22)	54	(— 16)
Durchschnitt:	68 mm Hg	139 (+ 71)	36,5	(— 31,6)	55,5	(— 17)

Die Wirkung von 0,01 mg Suprarenin (der handelsüblichen Lösung 1:1000) pro kg Körpergewicht besteht also bei den Di-Tieren in einer weit stärkeren Blutdruckerhöhung als bei den Normaltieren, nämlich bei den Di-Tieren im Durchschnitt 71 mm Hg, bei den Normaltieren nur 48 mm Hg, womit die Ergebnisse von Arnegger und Schlieker bestätigt werden. Jedoch senkt sich der Blutdruck in den nächsten 2—3 Minuten nach der Injektion sowohl bei den Normaltieren wie bei den Di-Tieren um etwa 32 mm Hg. Das ist für die Di-Tiere eine umso ungünstigere Wirkung, als diese einen an sich schon niedrigen Anfangsblutdruck haben, so daß niedrigste Werte von 26, im Mittel von 36,5 mm Hg erreicht werden. In einem Falle ging ein Tier in dieser Phase der Blutdrucksenkung ein. Wie die Senkung des Blutdruckes zustande kommt, ist nicht ganz klar. Wahrscheinlich kommt es durch die Ueberbeanspruchung zu einer Schädigung der Herz- und Gefäßfunktion. Klinisch ist allerdings keine Herzschädigung nachweisbar, die Herzaktion bleibt zu jeder Zeit regelmäßig und kräftig. Die Erholung des Blutdruckes auf den normalen Wert (Anfangsblutdruck) geht sehr langsam vor sich, nach 8—10 Minuten sind die Werte noch erheblich unter der Norm: erst nach 20 Minuten und mehr ist in den meisten Fällen der alte Stand erreicht.

II. Cardiaktin

Unter diesem Namen wurde vorübergehend von den Promontawerken ein Präparat herausgegeben. Es handelt sich dabei um reines Tyramin, also um einen Stoff, der chemisch mit dem Adrenalin verwandt ist. Ueber die Wirkung auf den Kreislauf und damit auf den Blutdruck ist von Wolf und Ludolph berichtet worden. Auf Grund ihrer Experimente an Hunden sind sie zu der Ansicht gekommen, daß Tyramin der wesentliche Stoff sei, der die Blutdrucksteigerung beim sog. blassen Hochdruck bedinge. Ihre Versuche und Ergebnisse waren folgende: Hunde in M-Pernocton-Narkose bekamen eine intravenöse Dauerinfusion, bei welcher ihnen in 4 ccm Flüssigkeit pro kg Körpergewicht und Minute eine bestimmte Menge Tyramin zugeführt wurde. Bei einer ganz geringen Dosis von 0,002 mg pro kg und Minute stieg der Blutdruck erst von 104 auf 110 mm Hg, und war nach 65 Minuten auf 134 mm Hg angestiegen. Auf dieser Höhe blieb der Blutdruck stundenlang. Bei 0,004 mg pro kg und Minute, als der doppelten Dosis, stieg der Blutdruck auf 142 mm Hg und hielt sich auf der Höhe, bis nach einigen Minuten der Tod durch Atemlähmung eintrat. Bei fortgesetzten großen Dosen von Tyramin änderten sich die Ergebnisse: so stieg der Blutdruck bei einer Dosis von 0,4 mg Tyramin pro kg und Minute unmittelbar nach Beginn der Infusion von 85 auf 160 mm Hg und weiter auf 220 mm Hg. Nach 6 Minuten jedoch Abfall, erst langsam, dann schnell, nach 40 Minuten Sinken unter den Ausgangswert, nach 62 Minuten Exitus. Hier also erleben wir ähnlich wie beim Suprarenin bei hoher Dosierung ein Sinken unter die Norm, wohl durch Ueberlastung und Schädigung von Herz und Gefäßsystem. Daher muß man annehmen, daß das Tyramin im Körper in noch geringerem Maße, als bei den kleinsten Dosen in den Versuchen gegeben wurden, gebildet wird. Zu erwähnen ist noch, daß eine alleinige dauernde Flüssigkeitszufuhr keine Blutdruckerhöhung bewirkt. Von Wolf und Ludolph gemachte Kontrollversuche mit NaCl allein brachten keine Steigerung des Blutdruckes. Auch Dönnecke wies nach, daß Flüssigkeitszufuhr allein keine Drucksteigerung zustande bringt. — Meine Versuche, bei

denen allerdings keine Dauerinfusion gemacht wurde, sondern bestimmte Dosen auf einmal injiziert wurden, bestätigten die Versuche von Wolf und Ludolph. Verwiesen sei auf Abbildung II und III. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse ergibt folgendes:

Normaltiere

Die Werte in Klammern geben die Blutdruckerhöhungen an. Blutdrucksteigerung in mm Hg bei Injektion von Cardiaktin in folgenden Dosierungen:

	Anfangs-RR	0,05 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg
1. Vers.:	88 mm Hg	— —	— —	98 (+ 10)	116 (+ 28)	116 (+ 28)
2. Vers.:	100 mm Hg	— —	— —	114 (+ 14)	114 (+ 14)	120 (+ 20)
3. Vers.:	93 mm Hg	95 (+ 2)	95 (+ 2)	95 (+ 2)	126 (+ 33)	— —
4. Vers.:	62 mm Hg	70 (+ 8)	68 (+ 6)	74 (+ 12)	68 (+ 6)	— —
5. Vers.:	109 mm Hg	113 (+ 4)	117 (+ 8)	121 (+ 12)	119 (+ 10)	— —
Durchschnitt:		(+ 4²/₃)	(+ 5¹/₃)	(+ 10)	(+ 18)	(+ 24)

Die Wirkung von Cardiaktin (Tyramin) bei Normaltieren ist bei einer Dosierung von 0,05 mg und 0,5 mg pro kg Körpergewicht sehr gering. Sie wird deutlicher bei stärkerer Dosierung und ist bei 2 und 3 mg recht deutlich. Ein Absinken des Blutdruckes unter die Norm wurde nicht beobachtet. Im allgemeinen erreichte der Blutdruck die Norm wieder nach 4—8 Minuten.

Diphtherietiere.

Blutdrucksteigerung in mm Hg bei Injektion von Cardiaktin in folgenden Concentrationen:

	Anfangs-RR	0,05 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg
1. Vers.:	73 mm Hg	83 (+ 10)	87 (+ 14)	— —	97 (+ 28)	— —
2. Vers.:	52 mm Hg	66 (+ 14)	74 (+ 22)	— —	76 (+ 24)	— —
3. Vers.:	70 mm Hg	78 (+ 8)	84 (+ 14)	90 (+ 20)	95 (+ 25)	— —
4. Vers.:	90 mm Hg	106 (+ 16)	108 (+ 18)	— —	114 (+ 24)	136 (+ 46)
5. Vers.:	46 mm Hg	66 (+ 20)	56 (+ 10)	62 (+ 16)	67 (+ 21)	— —
Durchschnitt:		(+ 13³/₅)	(+ 15³/₅)	(+ 18)	(+ 24²/₅)	(+ 46)

Hier fällt besonders der Unterschied der Wirkung von Cardiaktin zwischen Normal- und Di-Tieren auf bei den geringen Dosierungen. So wird durch 0,05 mg eine Erhöhung des Blutdruckes von im Durchschnitt 13³/₅ mm Hg erreicht gegenüber 4²/₃ mm bei Normaltieren. Aehnlich ist das Verhältnis bei 0,5 mg. Aber auch die Erhöhungen bei stärkerer Dosierung, wie 1, 2 oder 3 mg liegen beträchtlich höher als beim Normaltiere. Auch hier konnte ein Absinken des Blutdruckes unter die Norm kaum beobachtet werden. Am Ende des Versuches, d. h. nach 3—4 Cardiaktininjektionen im Abstand von etwa 10 Minuten war der Blutdruck in allen Fällen genau dem Anfangsblutdruck, in 2 Fällen allerdings um ein geringes (je 6 mm Hg) gesunken. Im ganzen erscheint also dies Mittel ganz geeignet, den Blutdruck Di-kranker Tiere zu heben, zumal es bereits in sehr geringen Dosen eine deutliche Wirkung entfaltet, die Herzaktion verbessert und, im Gegensatz zum Suprarenin, anschließend keine Blutdrucksenkung zustande kommt.

III. Coffein (natr. benzoic.)

Uns interessiert natürlich von diesem Medikament nur die Wirkung auf das Herz und auf das Gefäßsystem. Es existieren auf diesem Gebiete eine Reihe experimenteller Arbeiten. Da die Ergebnisse z. T. widersprechend sind, lohnt es sich, einmal genauer auf die Wirkungsweise dieses Medikamentes einzugehen. Nach Meyer und Gottlieb ist eine Wirkung auf das Herz zweifellos vorhanden und in folgenden 4 Punkten gegeben:

1. Herzverlangsamung durch Einwirkung des Coffeins auf das Vaguszentrum.
2. Anschließend eine Herzbeschleunigung, die nach der vagalen Verlangsamung eintritt und durch eine Forderung der Reizbildung im Herzen selbst hervorgerufen wird. Es kommt zu einer direkten Erregung der verschiedenen Reizbildungsstellen, was daraus hervorgeht, daß die vagalen Endigungen erregbar bleiben, also keine Vaguslähmung vorliegt.
3. Herzmuskelwirkung: Verstärkung und Verlängerung der Systole, Abnahme der Diastole und Verminderung des Schlagvolumens.
4. Verbesserung der Herzaktion durch Erweiterung der Coronargefäße. Die Wirkung des Coffeins greift diekt an den Gefäßen an.

Die beiden letzten Punkte bedingen eine Vergrößerung der Herzkraft, einmal durch die verbesserte Durchblutung, zum anderen durch die Tatsache, daß die Neigung zur Verkürzung des Muskels durch Coffein gesteigert wird, ähnlich wie bei der Skelettmuskulatur. Die dilatierende Wirkung ist sogar so stark, daß es als ein Therapeuticum bei angiospastischen Zuständen angesehen werden kann. So berichtet E. Meyer von sehr guten Erfolgen: Coffein löst Gefäßkrämpfe oder setzt die Krampfbereitschaft herab und hat in schweren Fällen bisweilen durch intravenöse Injektion sehr gute Erfolge erzielt. Er nennt es nach den Nitriten.
Nun zur Wirkung des Coffeins auf die Gefäße. Sie ist doppelter Natur: durch Reizung des Gefäßzentrums kommt es zu einer Constriction der Gefäße, andererseits kommt es durch direkte Beeinflussung der Gefäßwandmuskulatur zu einer Dilatation der Gefäße. Die Verengerung wurde nachgewiesen von Binz, der experimental an alkoholvergifteten Hunden nachwies, daß der Blutdruck schon nach mittleren Gaben auf normale Werte anstieg. Auch Junkmann und Stroß erzielten an Kaninchen, deren Vasomotorenzentrum durch große Dosen Urethan geschädigt war und deren Blutdruck dadurch mäßig gesenkt war, eine, allerdings geringe, Blutdrucksteigerung. Sie war besonders deutlich bei intravertebraler Injektion. Auch Paessler wies nach, daß sich sogar im Endstadium hochgradiger Vasomotorenlähmung der Blutdruck durch subcutane Injektion von Coffein wieder heben ließ. — Immerhin untersteht es keinem Zweifel, daß zumindest bei intravenöser Injektion die periphere Gefäßwirkung, d. h. also die Dilatation weitaus überwiegt. Sie tritt nicht nur an Herz, Hirn und Nieren ein, sondern auch an anderen Gefäßgebieten, wie Splanchnicus, Haut-Muskel. So wiesen Sollmann und Pilcher nach, daß auch am Säugetier die Splanchnicusgefäße vom peripheren Angriffspunkt durch Coffein erweitert werden. Nun zu meinen Versuchen. Es wurden im ganzen 7 Versuche gemacht, 4 an Normal-Tieren, 3 an Di-Tieren. Die Coffeindosen, die von mir injiziert wurden, bewegen sich bei einer Höchstgabe von 0,05 pro kg Körpergewicht im therapeutischen

Bereich: als Grenzwerte sind Gaben von etwa 0,15 pro kg angegeben worden. Das Eindrucksvollste bei allen 7 Versuchen war die Blutdrucksenkung unmittelbar nach der Injektion, die in keinem Falle ausblieb und zum Teil bei den höheren Dosierungen beängstigende Grade erreichte. Es sei auf die Abbildungen IV und V verwiesen. Bevor wir uns an Hand der Tabellen genauer orientieren, einiges über die Ursache der Blutdrucksenkung. Nach Meyer und Gottlieb kommt es auch bei mittleren Coffeindosen oder bei rascher intravenöser Injektion zu einem vorübergehenden Absinken des arteriellen Druckes. Diese initiale Blutdrucksenkung scheint durch eine periphere, auch an der isoliert durchströmten Lunge zu beobachtende Verengerung der Lungengefäße bedingt zu sein. Dadurch wird der Zufluß zum Herzen gehemmt und der steile, kurz dauernde Blutdruckabfall erklärt. Diese Verengerung wurde von Beresin nachgewiesen, sie ist nur vorübergehend und weicht sehr bald einer Erweiterung der Lungengefäße. Dagegen konnte Löhr in keinem seiner Fälle eine Verengerung durch Coffein feststellen, sondern sofort eine Erweiterung der Gefäße, wie auch die Bronchien dilatiert werden. Die Erklärung erscheint somit nicht ausreichend. Viel wahrscheinlicher zu erklären ist der Blutdruckabfall durch eine plötzliche direkte Einwirkung auf das Gefäßsystem, besonders Splanchnicusgebiet, im Sinne einer Dilatation, die bei größeren Dosen fast schockartig vor sich geht. — Da die Wirkung des Coffeins auf den arteriellen Druck in einer anfänglichen Blutdrucksenkung als Ausdruck der peripheren Wirkung, dann aber nach etwa ½—2 Minuten in einer (allerdings nicht immer vorhandenen) Erhöhung als Ausdruck der zentralen Wirkung besteht, habe ich dementsprechende Tabellen aufgestellt, die die Coffeineinwirkung übersichtlich darstellen.

I. Blutdrucksenkung unmittelbar nach der Injektion von Coffein, angegeben in mm Hg.

a) Normal-Tiere.

	Anfangs-RR	1 mg	5 mg	10 mg	50 mg
1. Versuch:	90 mm Hg	82 (— 8)	76 (— 14)	56 (— 34)	24 (— 66)
2. Versuch:	90 mm Hg	84 (— 6)	72 (— 18)	68 (— 22)	26 (— 64)
3. Versuch:	76 mm Hg	74 (— 2)	62 (— 14)	50 (— 26)	40 (— 36)
4. Versuch:	82 mm Hg	82 (— 0)	62 (— 20)	58 (— 24)	44 (— 38)
Durchschnitt:		(— 4)	(— 16,5)	(— 21,2)	(— 40,8)

Die Werte in Klammern geben die RR-Senkung in mm Hg an.

Die Blutdrucksenkung ist bei Injektion von 1 mg pro kg Körpergewicht gering, bei 5 und 10 mg schon sehr deutlich, bei 50 mg so ausgesprochen, daß Blutdruckwerte von 26, ja sogar 24 mm Hg gemessen wurden. Erniedrigungen, von denen sich die Tiere nur sehr langsam oder gar nicht vollkommen erholten.

b) Di-Tiere.

	Anfangs-RR	1 mg	5 mg	10 mg	50 mg
1 Versuch:	70 mm Hg	64 (— 6)	54 (— 16)	45 (— 25)	24 (— 46)
2. Versuch:	44 mm Hg	44 (— 0)	43 (— 1)	33 (— 10)	26 (— 18)
3. Versuch:	89 mm Hg	86 (— 3)	81 (— 8)	57 (— 32)	47 (— 42)
Durchschnitt:		(— 3)	(— 8⅓)	(— 22⅓)	(— 35⅓)

Die Werte weichen nicht wesentlich von denen der Normal-Kaninchen ab. Die Wirkung des Coffeins beim 2. Versuchstier erscheint sehr gering, doch ist hier zu bedenken, daß der Anfangsblutdruck nur wenig über 40 mm Hg betrug, also schon sehr tief war, so daß eine weitere erhebliche Senkung gar nicht mehr möglich war. Auch hier zeigt die Injektion von 50 mg katastrophale Wirkungen, der Blutdruck fällt steil ab auf 24 bzw. 26 bzw. 47 mm Hg, die Herzaktion wird völlig unregelmäßig, das Tier erholt sich sehr langsam, ohne seinen Anfangsblutdruck wieder zu erreichen.

II. Blutdruckerhöhung über den Anfangs-RR ½ 2 Minuten nach der Injektion von Coffein, angegeben in mm Hg.

a) Normal-Tiere.

	Anfangs-RR	1 mg	5 mg	10 mg	50 mg
1. Versuch:	90 mm Hg	90 (— 0)	90 (— 0)	90 (— 0)	90 (— 0)
2. Versuch:	90 mm Hg	90 (— 0)	98 (+ 8)	96 (+ 6)	90 (— 0)
Durchschnitt:		(— 0)	(+ 4)	(+ 3)	(— 0)

Also wenig überzeugende Ergebnisse! Nur ein Tier reagierte bei 5 und 10 mg mit einer leichten Blutdruckerhöhung, bei allen anderen Tieren war eine tonisierende Wirkung nicht festzustellen. Die Versuche 3 und 4 sind hier nicht eingeordnet, da hier vorher Suprarenin injiziert worden war und die Coffeininjektionen in der Phase der Blutdrucksenkung gegeben wurden (siehe unter Suprarenin), so daß die ansteigenden Werte nicht auf eine Coffeinwirkung, sondern noch auf die Suprareninwirkung zu setzen sind. Bei 50 mg waren, wie schon oben erwähnt, gar keine Blutdruckerhöhungen feststellbar; hier erreichte der Blutdruck erst nach längerer Zeit annähernd, nicht ganz, den Anfangswert.

Di-Tiere.

		·Coffein:			
	Anfangs-RR	1 mg	5 mg	10 mg	50 mg
1. Versuch:	70 mm Hg	76 (+ 6)	80 (+ 10)	70 (— 0)	70 (— 0)
2. Versuch:	44 mm Hg	46 (+ 2)	48 (+ 4)	44 (— 0)	44 (— 0)
Durchschnitt:		(+ 4)	(+ 7)	(— 0)	(— 0)

Hier zeigt sich bei den kleinen Dosen von 1 und 5 mg eine geringe, aber doch deutliche Blutdruckerhöhung. Auch beim 3. Versuch, der wegen der vorherigen Suprarenin-Injektion nur mit Vorbehalt zu verwerten und daher nicht in die Tabelle eingeordnet ist, hatte ich durchaus den Eindruck, daß 1 und 5 mg nach vorheriger kurzer Senkung einen ziemlich schnellen Anstieg von 4 bzw. 10 mg erzielten. Bei den höheren Dosierungen von 10 und 50 mg war auch hier keine Tonisierung feststellbar, die Senkung war stets überwiegend.

Eine zentrale Wirkung ist also ohne Frage bei den Di-Tieren vorhanden. Diese Tatsache könnte für eine Schädigung des Vasomotorenzentrums, also für eine zentrale Wirkung des Di-Toxins sprechen, denn eine peripher bedingte Gefäßlähmung könnte durch Coffein nicht behoben werden, da dieses zentral angreift. Alles in allem genommen kann aber von einer günstigen tonisierenden Wirkung bei intravenöser Injektion von Coffein keine Rede sein. Ganz geringe Mengen erhöhen zwar den Blutdruck, aber nicht sehr überzeugend und auch nur von kurzer Dauer. Dagegen läßt die gewaltige Senkung des Blutdruckes, die

schon bei Dosen von 5 mg pro kg beginnt, dieses Mittel i. v. appliziert geradezu kontraindiziert erscheinen.

IV. Lacarnol

Es ist seit einigen Jahren bekannt, daß nicht nur aus dem Herzen, sondern auch aus Muskelfleisch, Pankreas, Leber und Niere sog. „herzhormon"-ähnliche Substanzen extrahiert werden konnten, die eine günstige Wirkung auf den Kreislauf entfalteten. Von diesen Extraktsubstanzen versprach man sich deshalb besonders viel, weil es sich dabei um körpereigene oder physiologische Stoffe handelt. Die Tatsache, daß besonders Skelettmuskulatur und Pankreas eine ausgesprochene Kreislaufwirkung haben und vor allem elektiv die Coronargefäße erweitern, führte zur Herstellung des Präparates Lacarnol, das also ein Extrakt aus Warmblüterorganen darstellt. Das wirksame Prinzip ist das Adenosin, das aus dem Lacarnol isoliert werden konnte und dieselben Wirkungen wie dieses entfaltet. Nach Lindner und Rigler wurde experimentell durch Lacarnol eine Erweiterung der Coronargefäße und damit eine erhebliche Zunahme der Coronardurchströmung erreicht. J. Felix stellte fest, daß die intravenöse Injektion von Lacarnol eine intensive Blutdrucksenkung zur Folge hat, die vorwiegend durch eine Dilatation der Haut- und Muskelgefäße verursacht wird; ferner kommt es zu einer Dilatation der Coronargefäße. Prommel schreibt über hypotensive Kreislaufhormone: Lacarnol erniedrigt rasch und nur für kurze Zeit den arteriellen Druck beim Kaninchen und zieht weder Gewöhnung noch Intoxikation nach sich. Die Vasodilatation durch Lacarnol ist eine allgemeine, doch das Elektrocardiogramm wird nicht wesentlich verändert. — Bei meinen Versuchen wurde Lacarnol in steigenden Concentrationen intravenös injiziert. Die Blutdruckveränderungen sind in den Abbildungen VI und VII gut ersichtlich und ergeben tabellarisch zusammengestellt folgende Werte:

Normaltiere.

Blutdruckveränderung nach Injektion von Lacarnol:

	Anfangs-RR	0,00002 mg	0,0002 mg	0,2 mg	2 mg
1. Versuch:	100 mm Hg	110	118	—	58
2. Versuch:	96 mm Hg	96	94	64	44

Di-Tiere.

Blutdruckveränderung nach Injektion von Lacarnol:

	Anfangs-RR	0,00002 mg	0,0002 mg	0,2 mg	2 mg
1. Versuch:	75 mm Hg	85	75	101 u. 45	35
2. Versuch:	80 mm Hg	88	90	86	52

Die Zahlen stellen den jeweiligen wirklichen Blutdruckwert dar. Die inzierten Mengen verstehen sich pro kg Körpergewicht. Eine unterschiedliche Wirkung des Lacarnols bei Normal- und Di-Tieren konnte ich nicht feststellen. 2 mg pro kg bewirkten in jedem Falle eine rasche und kräftige Blutdrucksenkung. Dagegen bewirkten ganz starke Verdünnungen einen allmählichen fast unmerklichen leichten Anstieg des Blutdruckes von nur kurzer Dauer. Vielleicht kann man sich diesen leichten Druckanstieg dadurch erklären, daß bei so geringen

Concentrationen eine elektive Wirkung auf die Coronargefäße zustande kommt, wodurch eine Zunahme der Coronardurchströmung und eine Verbesserung der Herztätigkeit erreicht wird, während bei den größeren Dosen eine allgemeine Gefäßdilatation erzielt wird. Der Beginn der blutdrucksenkenden Wirkung liegt etwa bei 0,2 mg pro kg Körpergewicht. Allerdings reagierte das 1. Tier (Di-Kaninchen) hierauf mit einer sehr deutlichen und starken Blutdruckerhöhung von 75 mm Hg auf 101 mm Hg, d. h. also der Blutdruck stieg um 26 mm Hg! 10 Min. später bewirkten 2 mg pro kg eine kurzdauernde kräftige Senkung von 65 auf 35 mm Hg. Und wieder 10 Min. später trat nach Injektion von 0,2 mg pro kg, also einer Dosis, die vorher starken Druckanstieg verursacht hatte, eine Senkung von 63 auf 45 mm Hg, d. h. um 28 mm Hg ein! (Siehe Abbildung VII.) Dies ist wohl durch kumulative Wirkung zu erklären.

Zusammenfassung

4 Kreislaufmittel wurden in ihrer Wirkung auf den Blutdruck und damit auf den Kreislauf an gesunden und Di-geschädigten Kaninchen geprüft. Suprarenin bewirkte in jedem Falle eine ganz intensive Blutdruckerhöhung. Die später auftretende oft erhebliche Blutdrucksenkung läßt es jedoch in der von uns angewandten Dosierung als Kreislaufmittel bei der Diphtherie ungeeignet erscheinen.

Im Gegensatz zum Suprarenin bewirkt Cardiaktin eine länger dauernde ziemlich kräftige Tonisierung der Gefäße und führt damit zur Verbesserung des Kreislaufes, führt vor allem später nicht zu einem Absinken des arteriellen Druckes.

Coffein intravenös appliziert ist in keiner Weise geeignet, den Kreislauf Di-geschädigter Kaninchen zu verbessern; die geringe tonisierende Wirkung fällt gegenüber der oft schockartigen blutdrucksenkenden Wirkung kaum ins Gewicht.

Lacarnol senkt in höheren Concentrationen den arteriellen Druck und ist als Kreislauf-Therapeuticum bei Di nicht geeignet. In ganz geringen Dosen, die wohl schon den im Körper vorkommenden physiologischen Mengen entsprechen, besitzt es eine elektive Herzwirkung und verbessert dadurch den Kreislauf um ein geringes, ohne jedoch als wirksames Therapeuticum angesprochen werden zu können.

Anmerkung: Die Abbildungen sind in der Originalarbeit einzusehen.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Bamberger für die Ueberlassung des Themas sowie die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung, sowie Herrn Prof. Dr. Degkwitz für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur

1. Arnegger: Inaugural-Dissertation, Hamburg 1937
2. Beresin: Pflügers Arch. Bd. 158, S. 219
3. Binz: Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 9, S. 31
4. Dönnecke: Zbl. f. inn. Med. Nr. 51, S. 1217 (1925)
5. J. Felix: Bull. internat. Acadad. pol. Sci. Cl. Méd. 1932 Nr. 9/10, S. 393
6. E. Frommel: Rev. Med. Suisse Roman. 1934. Nr. 11. S. 985
7. Junkmann und Stroß: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 131
8. Löhr: Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 39
9. Lindner und Rigler: Arch. f. d. ges. Phys. 1931, Bd. 226, Nr. 6
10. Meyer und Gottlieb: experimentelle Pharmakologie
11. E. Meyer: im Handbuch der praktischen Therapie von R. v. d. Velden und P. Wolf, Bd. 2 (II), S. 702
12. Romberg und Paessler: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 64 und 77
13. Schlieker: Inaugural-Dissertation, Hamburg 1938
14. Sollmann und Pilcher: J. of Pharm. and. etp. Ther. Bd. 3, S. 1
15. Wolf und Ludolph: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 86, S. 89, 1937

Lebenslauf

Am 14. Februar 1913 wurde ich als Sohn des Amtmannes Johannes Jessen und seiner Ehefrau Gertrud geb. Bodenstein in Schleswig geboren. Ich besuchte das Realgymnasium in Kiel und Altona und bestand Ostern 1932 die Reifeprüfung am Reformrealgymnasium in Altona. Mein Medizinstudium absolvierte ich an den Universitäten Rostock und Hamburg und legte Dez. 1937 an der Hansischen Universität das medizinische Staatsexamen ab. Zur Zeit bin ich Medizinal-Praktikant und hoffe im Juli dieses Jahres approbiert zu werden.

Druck: Klindworth & Neuenhaus, Hamburg 11, Pastorenstr. 5